

# РОЛЬ ЖЕЛЕЗА, СОДЕРЖАЩЕГОСЯ В ТАБАКЕ, В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ОБРАЗОВАНИЯ КАНЦЕРОГЕННЫХ НИТРОЗОАМИНОВ В СИГАРЕТНОМ ДЫМЕ

И.С. КУРБАНОВ

Губинский Региональный Центр Аграрной науки

*С помощью метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) по включению в моно- и динитрозильные комплексы железа с тиолсодержащими лигандами изучен метаболизм оксида азота (NO), образующегося при сгорании сигарет. Показано, что до 25-30% NO, образующегося при сгорании одной сигареты, может расходоваться на образование вредных для организма канцерогенных нитрозоаминов.*

**Ключевые слова:** оксид азота, табак, нитрозоамины, ди- и мононитрозильные комплексы железа.

Табачный дым в настоящее время рассматривается в качестве одного из экзогенных источников оксида азота (NO), попадающего в организм человека. Известно, что NO активирует образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), одновременно являясь одним из важнейших внутриклеточных вазодилататоров [1,2]. Однако окислы азота, возникающие при сгорании сигаретного табака участвуют также в образовании канцерогенных нитрозоаминов, официально считающихся основными показателями потенциальной опасности табачного дыма [3,4].

По этой причине важнейшее значение приобретают поиски путей предотвращения попадания таких нитрозоаминов из сигаретного дыма в организм курящего. Эта проблема может быть решена различными путями, в частности, путем проведения специальных агротехнических мероприятий, направленных на уменьшение в листьях табака в период его созревания нитритов и нитратов, являющихся основными источниками оксида азота в табаке. В настоящем сообщении рассматривается другая возможность-создание условий для фиксации оксида азота уже в готовых сигаретах с помощью включения его в стабильные комплексы, предотвращающие дальнейшее участие NO в образовании канцерогенных аминов, вредных для здоровья курящих. По этой причине особую значимость приобретает изучение физиологического действия NO, возникающего при сгорании сигаретного табака и определение тех его концентраций, при которых образование опасных для здоровья продуктов его метаболизма будет минимальным.

В настоящем исследовании изучена принципиальная возможность фиксации NO, образующегося при сгорании табака, использующегося в производстве азербайджанских сигарет с помощью ди- и мононитрозильных комплексов железа с тиосульфатом натрия и диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК).

В экспериментах для количественного определения оксида азота, образующегося при сгорании сигарет использовали 10-3 М раствор двухвалентного железа с тиосульфатом натрия ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) и раствор двухвалентного железа с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) в диметилсульфоксиде в отсутствие  $\text{O}_2$ . Указанные растворы заливали в специальный сосуд-реактор (рис.1) и продува-

ли его аргоном.

В один конец сосуда-реактора вставляли исследуемую сигарету длиной 57 мм и зажимали ее. Другой конец установки присоединяли к водоструйному насосу для прокачки табачного дыма, образующегося при сгорании сигареты через раствор, имитируя тем самым процесс курения. После прохождения сигаретного дыма через приготовленные растворы в них образовывались парамагнитные динитрозильные-содержащие две молекулы оксида азота комплексы железа с тиосульфатом (ДНКЖ) или мононитрозильные (содержащие одну молекулу оксида азота) комплексы железа с ДЭТК (МНКЖ) [5-7]. После полного сгорания сигареты 1 мл раствора использовали для ЭПР-измерений.

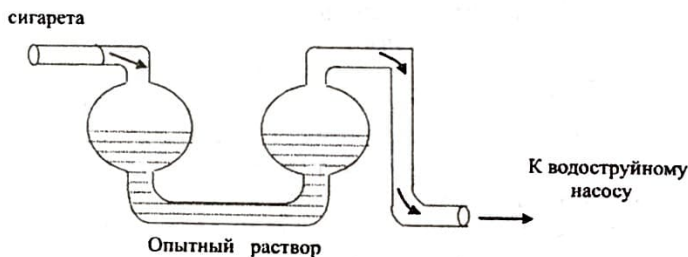


Рис.1 Установка для количественной оценки оксида азота, образующегося при сгорании сигареты [7].

Спектры ЭПР регистрировали на радиоспектрометре "РЭ-1306". Сигналы ЭПР ДНКЖ и МНКЖ приведены на рис.2. Сопоставление интегральных интенсивностей зарегистрированных ди- и мононитрозильных комплексов железа, образующихся при сгорании табака и сигналов ЭПР ДНКЖ и МНКЖ, концентрация которых заведомо известна, позволило нам оценить количество NO, образующегося при сгорании каждой из сигарет различных марок. Рассчитанное нами количество оксида азота (NO), образующегося при сгорании сигарет различных марок практически одинаково и составляет 40-50 мкг NO на одну сигарету. При этом необходимо учитывать, что часть NO, в результате различных процессов (в том числе и под действием кислорода воздуха) при сгорании сигареты окисляются до других окислов азота и расходуются на образование вредных для организма нитрозоаминов [3-6].

Ранее нами было показано, что в зеленых листьях



табака содержится так называемое слабосвязанное негемовое железо (свободное железо). Это железо не образует прочных связей с функционально важными биополимерами и легко удаляется из препаратов стандартными методами диализа [8]. Свободное железо включается в детектируемые с помощью метода динитрозильные комплексы с эндогенными тиолсодержащими соединениями при обработке препаратов листьев газообразным оксидом азота. Содержание свободного железа в высших растениях, в частности, в табаке, а также бактериях и в тканях животных определяется редокс-системой, которая влияет на включение и высвобождение железа из железозапонирующих систем [9]. Кроме того, по аналогии с функциональной ролью слабосвязанного негемового железа в тканях животных можно предположить, что свободное железо в табаке необходимо для функционирования ряда ферментов, синтеза металлопротеидов, процессах синтеза ДНК и клеточного деления [10].

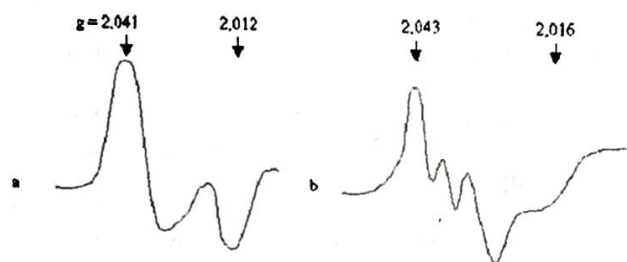
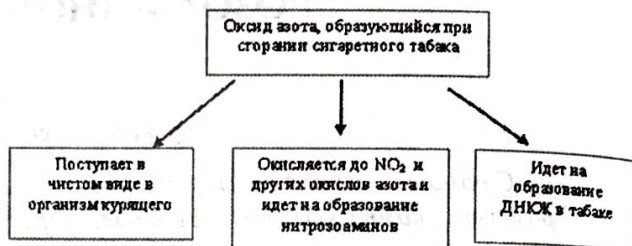


Рис.2 ЭПР спектры динитрозильных комплексов железа с тиосульфатом (а) и мононитрозильных комплексов железа с ДЭТК (б), обработанных сигаретным дымом.

Эксперименты, проведенные методом ЭПР, показали, что в табаке исследованных нами сигарет содержится свободное железо, количество которого составляет 3-5 мкг/г табачной массы. Отсюда следует также, что часть NO, образующегося при сгорании сигаретного табака включается в динитрозильные комплексы с эндогенным свободным железом и тиолсодержащими соединениями, присутствующими в табаке. Об этом свидетельствует также запись спектров ЭПР недогоревшей части сигарет. В них регистрировался сигнал ЭПР динитрозильных комплексов железа с тиолсодержащими лигандами, соответствующий включению в эти комплексы до 10 мкг NO. Таким образом, количество оксида азота, образующегося "на выходе" сигареты не отражает общего содержания NO, возникающего в табачном дыме. С учетом NO, который включается в парамагнитные комплексы с эндогенным железом и тиолсо-

держащими соединениями табака, а также превращается в другие окислы азота, расходующиеся на образование нитрозоаминов, метаболизм оксида азота, образующегося в табаке, схематически можно представить следующим образом:



По данным [11] при сгорании одной сигареты образуется 70-80 мкг NO. Таким образом, исходя из результатов, полученных нами с помощью метода ЭПР и исходя из [11] на образование вредных для здоровья человека нитрозоаминов может расходоваться до 25-30% оксида азота, образующегося при сгорании сигареты. Кроме того, приведенные выше данные свидетельствуют, что количество оксида азота, образующегося при "выкуривании" одной сигареты превышает физиологическую дозу NO, выделяющегося при употреблении одной таблетки нитроглицерина [12]. При этом "сигаретный" оксид азота поступает в организм в отличие от NO, возникающего при использовании нитроглицерина не одновременно, а порциями.

Также поступают в организм и нитрозоамины. Поэтому в первую очередь воздействию нитрозоаминов, содержащихся в сигаретном дыме подвергаются ткани полости рта, гортани и легких. Следовательно, нельзя исключать того, что повышенная частота рака легких и гортани у курильщиков может быть связана с постоянной атакой сигаретного дыма, содержащего повышенную концентрацию нитрозоаминов на эти органы. Чтобы уменьшить образование канцерогенных нитрозоаминов и высоких концентраций NO, мы вводили в состав фильтров сигарет соль железа и тиосульфат в значительных концентрациях, чтобы при "выкуривании" сигареты, образующиеся в самом табаке ДНКЖ, связывали оксид азота. Результаты наших исследований показывают, что количество NO в растворе уменьшилось практически на половину. Таким образом ДНКЖ могут быть эффективными ловушками для оксида азота, образующегося в сигаретном дыме, препятствуя таким образом возникновению высоких концентраций нитрозоаминов и снижая количество NO, поступающего в организм курящего.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лещинский П.М., Мареев В.Ю. Терапевтический архив, 1982, т.54, с.148-152
2. Graven P.A., De Rubertis F.R. Biochim.Biophys.Acta, 1983, v.745, p.310-321
3. Худoley В.В., Мизгирев И.В. Экологически опасные факторы. С.-П., Publishing House, 1996, с.36-46
4. Fischer S., Spiegelhalter B., Preubman R. Lebensmittel chemie, 1992, v.44, No.3, p.50-52
5. Sandorne M. Dohanyipar, 1996, No.2, p.44-47
6. Spiegelhalter B., Kubacki S.J., Fischer S. Beitr. Tabakforsch.Int., 1989, v.14, No.3, p.135-144
7. Курбанов И.С. Взаимоотношение свободного железа и окиси азота в тканях животных и других биообъектах. Дис.канд.биол.наук, М.:ИХФ АН СССР, 1988, с.50
8. Godjaev N.M., Chalilov R.I., Aliev D.I., Alieva I.N., Kurbanov I.S. Spectroscopy Letters, 1995, v.28, No.5, p.709-714
9. Курбанов И.С., Златкин И.В., Никитин Д.И., Мордвинцев П.И., Алиев Д.И., Ванин А.Ф. Изв. АН СССР (серия биол.), 1990, т.3, с.443-446
10. Ванин А.Ф. Нитрозильные комплексы негемового железа в тканях животных и микроорганизмах. Дис.докт.биол.наук, М.:ИХФ АН СССР, 1980
11. Fischer S., Spiegelhalter B. Beitr. Tabakforsch.Int., 1989, v.14, No.3, p.145-153
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства, М., Медицина, 1997, т.1, с.342